

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. April 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/029085 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07K 14/705**,  
C12N 15/12, A61K 38/17

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010633

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. September 2003 (24.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 44 457.9 24. September 2002 (24.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT  
MAINZ** [DE/DE]; Saarstrasse 21, 55122 Mainz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **VOSS, Ralf-Hol-  
ger** [DE/DE]; Johannes Gutenberg-Universität Mainz,  
Saarstrasse 21, 55122 Mainz (DE). **MATTHIAS,  
Theobald** [DE/DE]; Johannes Gutenberg-Universität  
Mainz, Saarstrasse 21, 55122 Mainz (DE).

(74) Anwälte: **KRAUSS, Jan** usw.; Boehmert & Boehmert,  
Pettenkoferstrasse 20-22, 80336 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 14. Oktober 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE RATIONAL MUTAGENESIS OF A/B T CELL RECEPTORS AND CORRESPONDINGLY MU-  
TATED MDM2 PROTEIN-SPECIFIC A/B T-CELL RECEPTORS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR RATIONALEN MUTAGENESE VON  $\alpha/\beta$  T-ZELL REZEPTOREN UND ENTSPRE-  
CHEND MUTIERTE MDM2-PROTEIN SPEZIFISCHE  $\alpha/\beta$  T-ZELL REZEPTOREN

(57) Abstract: The invention relates to the rational mutagenesis of polypeptides of a/b T cell receptors providing oncogene-specific  
T cell response, nucleic acids coding therefor, and the use thereof for treating, diagnosing, and/or preventing cancer diseases. The  
invention also relates to MDM2 protein-specific a/b T cell receptors which are rationally mutated by means of the inventive method  
and provide specific T cell response, and the uses thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die rationale Mutagenese von Polypeptiden von Onkogen-spezifische T-Zell Ant-  
wort vermittelnden  $\alpha/\beta$  T-Zell Rezeptoren, diese kodierende Nukleinsäuren und deren Verwendung bei der Therapie, Diagnose  
und/oder Prävention von Krebserkrankungen. Die Erfindung betrifft weiterhin einen mittels des Verfahrens der vorliegenden Erfin-  
dung rational mutierten MDM2-Protein-spezifische T-Zell Antwort vermittelnden  $\alpha/\beta$  T-Zell Rezeptoren und dessen Verwendungen.



WO 2004/029085 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10633

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/705 C12N15/12 A61K38/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BÄCKSTRÖM B T ET AL: "A motif within the T cell receptor alpha chain constant region connecting peptide domain controls antigen responsiveness." IMMUNITY. UNITED STATES NOV 1996, vol. 5, no. 5, November 1996 (1996-11), pages 437-447, XP002272013 ISSN: 1074-7613 page 444, right-hand column, paragraph 4 -page 446, left-hand column, paragraph 2; figures 1-7	1-4, 6-16, 19-25
A	page 446, left-hand column, paragraph 2 --- -/--	5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2004

Date of mailing of the international search report

19/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gruber, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/10633

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 02 070552 A (STANISLAWSKI THOMAS ;THEOBALT MATTHIAS (DE); VOSS HOLGER (DE)) 12 September 2002 (2002-09-12) SEQ ID NO:3 - 8, SEQ ID NO:40 - 45 examples 1-3.4.2 claims 1-7 page 7, paragraph 3 -page 9, paragraph 2 page 10, paragraph 1 -page 12, paragraph 3 page 15, paragraph 2 -page 19, paragraph 2 ---</p>	20-28
X	<p>DE 101 09 855 A (STANISLAWSKI THOMAS) 12 September 2002 (2002-09-12) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4 figures 2,4,7,9,10 ---</p>	20-28
X	<p>US 2002/064521 A1 (DIAMOND DON J ET AL) 30 May 2002 (2002-05-30) SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21 claims 1-32; examples 3,4 ---</p>	20-28
X	<p>WO 99 16867 A (COBBOLD STEPHEN P ;ISIS INNOVATION (GB); WALDMANN HERMAN (GB); ZEL) 8 April 1999 (1999-04-08) SEQ ID NO:6 examples 1,3 ---</p>	20-28
Y	<p>STANISLAWSKI T ET AL: "CIRCUMVENTING TOLERANCE TO A HUMAN MDM2-DERIVED TUMOR ANTIGEN BY TCR GENE TRANSFER" NATURE IMMUNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP,, GB, vol. 2, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 962-970, XP001086673 ISSN: 1529-2908 page 968, right-hand column, paragraph 2 -page 969, right-hand column, paragraph 2; figure 6 ---</p>	1-28
Y	<p>WO 96 27011 A (GENENTECH INC) 6 September 1996 (1996-09-06) page 10, line 11 page 13, line 39 -page 17, line 20 claims 1-13; figure 4 ---</p>	1-28
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/10633

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LI Z G ET AL: "Structural mutations in the constant region of the T-cell antigen receptor (TCR)beta chain and their effect on TCR alpha and beta chain interaction." IMMUNOLOGY. ENGLAND AUG 1996, vol. 88, no. 4, August 1996 (1996-08), pages 524-530, XP008028134 ISSN: 0019-2805 page 524, right-hand column, paragraph 2 -page 527, left-hand column, paragraph 1; figure 1 page 528, left-hand column, paragraph 3 -right-hand column, paragraph 1 -----	1-28
A	CHANG H-C ET AL: "A GENERAL METHOD FOR FACILITATING HETERODIMERIC PAIRING BETWEEN TWO PROTEINS: APPLICATION TO EXPRESSION OF ALPHA AND BETA T-CELL RECEPTOR EXTRACELLULAR SEGMENTS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 91, no. 24, 1 November 1994 (1994-11-01), pages 11408-11412, XP002008362 ISSN: 0027-8424 page 11408, right-hand column, paragraph 3 -page 11409, right-hand column, paragraph 1; figures 1,2 -----	1-28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10633

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02070552	A	12-09-2002	DE	10109854 A1	12-09-2002
			CA	2445013 A1	12-09-2002
			WO	02070552 A2	12-09-2002
			EP	1363942 A2	26-11-2003
DE 10109855	A	12-09-2002	DE	10109855 A1	12-09-2002
			CA	2445004 A1	12-09-2002
			WO	02070556 A1	12-09-2002
			EP	1363948 A1	26-11-2003
US 2002064521	A1	30-05-2002	NONE		
WO 9916867	A	08-04-1999	EP	1019495 A1	19-07-2000
			WO	9916867 A1	08-04-1999
			JP	2001518291 T	16-10-2001
WO 9627011	A	06-09-1996	US	5731168 A	24-03-1998
			AU	702737 B2	04-03-1999
			AU	4973396 A	18-09-1996
			BR	9607622 A	09-06-1998
			CA	2211459 A1	06-09-1996
			CN	1176659 A	18-03-1998
			EP	0812357 A1	17-12-1997
			FI	973543 A	28-08-1997
			IL	117274 A	16-07-2000
			JP	11500915 T	26-01-1999
			NO	973982 A	03-11-1997
			NZ	303425 A	29-07-1999
			US	2002155537 A1	24-10-2002
			WO	9627011 A1	06-09-1996
			US	5807706 A	15-09-1998
			US	5821333 A	13-10-1998
			ZA	9601635 A	29-08-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10633

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07K14/705 C12N15/12 A61K38/17

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	BÄCKSTRÖM B T ET AL: "A motif within the T cell receptor alpha chain constant region connecting peptide domain controls antigen responsiveness." IMMUNITY. UNITED STATES NOV 1996, Bd. 5, Nr. 5, November 1996 (1996-11), Seiten 437-447, XP002272013 ISSN: 1074-7613 Seite 444, rechte Spalte, Absatz 4 -Seite 446, linke Spalte, Absatz 2; Abbildungen 1-7	1-4, 6-16, 19-25
A	Seite 446, linke Spalte, Absatz 2 --- -/--	5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gruber, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10633

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 070552 A (STANISLAWSKI THOMAS ;THEOBALT MATTHIAS (DE); VOSS HOLGER (DE)) 12. September 2002 (2002-09-12) SEQ ID NO:3 - 8, SEQ ID NO:40 - 45 Beispiele 1-3.4.2 Ansprüche 1-7 Seite 7, Absatz 3 -Seite 9, Absatz 2 Seite 10, Absatz 1 -Seite 12, Absatz 3 Seite 15, Absatz 2 -Seite 19, Absatz 2 ----	20-28
X	DE 101 09 855 A (STANISLAWSKI THOMAS) 12. September 2002 (2002-09-12) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4 Abbildungen 2,4,7,9,10 ----	20-28
X	US 2002/064521 A1 (DIAMOND DON J ET AL) 30. Mai 2002 (2002-05-30) SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21 Ansprüche 1-32; Beispiele 3,4 ----	20-28
X	WO 99 16867 A (COBBOLD STEPHEN P ;ISIS INNOVATION (GB); WALDMANN HERMAN (GB); ZEL) 8. April 1999 (1999-04-08) SEQ ID NO:6 Beispiele 1,3 ----	20-28
Y	STANISLAWSKI T ET AL: "CIRCUMVENTING TOLERANCE TO A HUMAN MDM2-DERIVED TUMOR ANTIGEN BY TCR GENE TRANSFER" NATURE IMMUNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP,, GB, Bd. 2, Nr. 10, Oktober 2001 (2001-10), Seiten 962-970, XP001086673 ISSN: 1529-2908 Seite 968, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 969, rechte Spalte, Absatz 2; Abbildung 6 ----	1-28
Y	WO 96 27011 A (GENENTECH INC) 6. September 1996 (1996-09-06) Seite 10, Zeile 11 Seite 13, Zeile 39 -Seite 17, Zeile 20 Ansprüche 1-13; Abbildung 4 ----	1-28
A	LI Z G ET AL: "Structural mutations in the constant region of the T-cell antigen receptor (TCR)beta chain and their effect on TCR alpha and beta chain interaction." IMMUNOLOGY. ENGLAND AUG 1996, Bd. 88, Nr. 4, August 1996 (1996-08), Seiten 524-530, XP008028134 ISSN: 0019-2805 Seite 524, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 527, linke Spalte, Absatz 1; Abbildung 1 Seite 528, linke Spalte, Absatz 3 -rechte Spalte, Absatz 1 ----- -/--	1-28

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10633

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>CHANG H-C ET AL: "A GENERAL METHOD FOR FACILITATING HETERODIMERIC PAIRING BETWEEN TWO PROTEINS: APPLICATION TO EXPRESSION OF ALPHA AND BETA T-CELL RECEPTOR EXTRACELLULAR SEGMENTS"</p> <p>PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US,</p> <p>Bd. 91, Nr. 24,</p> <p>1. November 1994 (1994-11-01), Seiten 11408-11412, XP002008362</p> <p>ISSN: 0027-8424</p> <p>Seite 11408, rechte Spalte, Absatz 3</p> <p>-Seite 11409, rechte Spalte, Absatz 1;</p> <p>Abbildungen 1,2</p> <p>-----</p>	1-28



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10633

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02070552 A	12-09-2002	DE 10109854 A1 CA 2445013 A1 WO 02070552 A2 EP 1363942 A2	12-09-2002 12-09-2002 12-09-2002 26-11-2003
DE 10109855 A	12-09-2002	DE 10109855 A1 CA 2445004 A1 WO 02070556 A1 EP 1363948 A1	12-09-2002 12-09-2002 12-09-2002 26-11-2003
US 2002064521 A1	30-05-2002	KEINE	
WO 9916867 A	08-04-1999	EP 1019495 A1 WO 9916867 A1 JP 2001518291 T	19-07-2000 08-04-1999 16-10-2001
WO 9627011 A	06-09-1996	US 5731168 A AU 702737 B2 AU 4973396 A BR 9607622 A CA 2211459 A1 CN 1176659 A EP 0812357 A1 FI 973543 A IL 117274 A JP 11500915 T NO 973982 A NZ 303425 A US 2002155537 A1 WO 9627011 A1 US 5807706 A US 5821333 A ZA 9601635 A	24-03-1998 04-03-1999 18-09-1996 09-06-1998 06-09-1996 18-03-1998 17-12-1997 28-08-1997 16-07-2000 26-01-1999 03-11-1997 29-07-1999 24-10-2002 06-09-1996 15-09-1998 13-10-1998 29-08-1997